

인용 발명 3 사본: 한국공개특허공보 특2001-0015900호(2001.02.26).

引用例 3

특2001-0015900

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
A61K 7/48

(11) 공개번호: 특2001-0015900  
(43) 공개일자: 2001년 02월 26일

(21) 출원번호: 10-2000-7007563  
(22) 출원일자: 2000년 07월 08일  
번역문제출원일자: 2000년 07월 08일  
(86) 국제출원번호: PCT/US1999/26650 (87) 국제공개번호: WO 2000/27352  
(86) 국제출원출원일자: 1999년 11월 10일 (87) 국제공개일자: 2000년 05월 18일  
(81) 지정국: AP AR IPO특허: 캐나다 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 시에라리온 탄자니아  
EA 유라시아특허: 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 풀도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄  
EP 유럽특허: 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 포르투갈 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 르셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스  
OA OAPI특허: 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 기니 말리 모리타니 니제로 세네갈 차드 토고 기네비쓰  
국내특허: 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 캐나다 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 리아비리아 레소토 리투아니아 르셈부르크 라트비아 풀도바 마다가스카르 마케도니아 콩고 말라위 엑시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 솔로바키아 탄자니아 스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드 토바고 우크라이나 우간다 우즈베크스탄 베트남 풀란드 포르투갈 투마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 크로아티아 인도네시아 시에라리온 짐바브웨 유고슬라비아 가나 감비아 그레나다 인도 아랍에미리트 쿠스타리카 도미니카연방 모로코 탄자니아 낭아프리카

(30) 우선권주장: 09/189,829 1998년 11월 10일 미국(US)  
(71) 출원인: 킬라 액세스, 인크. 가렌 에미. 로우니  
(72) 발명자: 미국 11747 뉴욕주 앱필 코포레이트 센터 드라이브 7  
클린스, 도날드, 에프.  
미국 11803 뉴욕주 플레인뷰 캔리즈 스트리트 31  
매론, 토마스  
미국 11735 뉴욕주 파밍데일 스펜서 스트리트 4  
마리너스, 케네스, 디.  
미국 11746 뉴욕주 딕스필즈 맥컬로 헉드라이브 62  
(74) 대리인: 주성민, 김영

설사경구: 없음

(54) 유장 단백질 함유 국소투여용 조성물

요약:

본 발명은 플라겐 합성 증가 유효량의 유장 단백질, 비타민 A, 비타민 E 및 비타민 C를 서로 배합된 상태로 포함하는 국소투여용 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 피부에서 플라겐의 생성을 증가시키고, 피부의 탄력을 향상시킨다. 본 발명의 상기 조성물을 이용한 플라겐의 증가된 생성으로 인하여, 피부의 단백질 및 비타민이 회복되고, 노화 및 광노화의 일부 효과를 완화시킬 수 있다. 또한 본 발명은 상기 조성물을 피부에 도포하는 방법을 포함한다.

세부언어:

플라겐, 국소투여, 유장 단백질

## 명사서

### 기술분야

본 발명은 피부에서 콜라겐의 합성을 매우 증가시키는 유장 단백질을 함유하는 국소투여용 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 콜라겐의 합성을 증가시키는 특성이 있는 유장 단백질과, 비타민 C, 비타민 E 및 비타민 A가 배합된 국소투여용 조성물에 관한 것이다.

### 생경기술

콜라겐은 세 사슬의 나선형 구조로 이루어진 성유 단백질로 글리신-X-Y라는 반복서열을 갖는다. X 및 Y는 일의의 아미노산이지만, 주로 프롤린 및 헤드록시프롤린이다. X 및 Y는 특히 프롤린과 같은 아미노산이지만, 콜라겐의 나선형 구조를 안정화시키는 아미노산 전기가 추가로 나타날 수 있다.

콜라겐은 인체의 총 단백질 중 1%를 차지한다. 콜라겐은 피부, 뼈, 힘줄, 연골, 인대 및 혈관의 주요 성유성 요소이다. 콜라겐은 건강을 기준으로 피부의 약 70%를 차지하며, 피부의 망상구조 형성에 도움을 준다. 콜라겐이 존재하기 때문에 피부는 저항력 및 탄력이 있다. 체내에는 다양한 유형의 콜라겐이 존재하지만, 피부의 주요 콜라겐은 유형 I 및 유형 III으로, 80% 내지 90%가 유형 I이고 나머지 10% 내지 15%가 유형 III이다. 피부의 다른 유형의 콜라겐으로는 예를 들면, 유형 IV, V 및 I 실랑체가 매우 적은 양으로 존재한다.

콜라겐은 설유아세포에 의해 합성된다. 피부가 노화되면, 콜라겐을 증식시키고 합성하는 생장 인자와 설유아세포의 반응력이 상실되어 진피 및 삼피가 애매진다. 또한, 자외선에 대한 장기간 및(또) 반복 노출은 인과관계적으로 피부의 초기 노화를 유발한다고 알려져 왔다. 햇빛에 오랜 시간 노출되면, 피부에서 콜라겐의 양 및 질이 실질적으로 감소된다. 상기 변화는 깊은 주름을, 탄성의 상실, 견조한 피부, 흉터를 통한 피부, 검버섯과 반점의 증가, 및 양성 및 긍정 증양과 같은 노화의 징후에 의해 외부적으로 명백히 나타난다. 이는 문헌(Kucharz, E.J., *The Collagens: Biochemistry and Pathophysiology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1992), pp. 6-29, 79-80, 227-232)을 참조할 수 있다. 두 가지 유형의 노화(자연적 노화 및 광-유도 노화)에 의한 부작용을 상쇄시키기 위해, 예를 들면 레티노산, 아미노에틸화합물, 특정 유형의 생장 인자, 인삼 사포닌(ginsenoside), 마스코르브산 또는 토코페롤을 이용하여 콜라겐 합성을 증가시키는 방법을 연구해 왔다. 이는 문헌(Kim et al., *The Journal of Investigative Dermatology*, 98: 359-363(1992)), 문헌(Griffiths, C. E. M. et al., *The New England Journal of Medicine*, 329: 530-535 (1993)), 문헌(Chojkier et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 264(28): 16957-16962 (1989)), 미국특허 제5,747,049호 및 미국특허 제5,386,012호를 참조할 수 있다. 추가로, 펩티드로 콜라겐을 자극하는 것과 관련된 연구가 진행되어 왔다. 유증 단백질의 말효에 의해 수득되는 가수분해를 혈액의 상기 펩티드는 각질층의 두께를 증가시키는 것으로 알려졌다. 그러나, 콜라겐을 상당량 증가시키지는 않았다(Augustin et al., *Skin Pharmacol.* 10: 63-70 (1997) 참조).

다양한 증미 콜라겐의 합성을 자극한다고 공지되었지만, 본 발명의 국소투여용 조성물은 예기치 않게 콜라겐 합성의 자극을 향상시키는 상승효과적 배합을 제공한다. 남에게 매혹적으로 보이고 젊어보이려는 목적으로 피부를 건강하게 유지하려는 욕망이 계속 존재해 왔기 때문에, 피부에서 콜라겐의 생성을 증가시키는 것은 중요하고, 이는 본 발명의 목적이다.

### <발명의 요약>

본 발명은 피부에 국소투여 하기 위한, 유장 단백질 함유 화장품 또는 제약 조성물, 및 피부에서 콜라겐의 합성을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 상기 조성물의 성분은 콜라겐 유효형의 (a) 레티노이드(이하 비타민 A로 칭함) 및 그 유도체, (b) 마스코르브산(이하 비타민 D로 칭함) 및 그 유도체, (c) 비타민 E 및 그 유도체, 및 (d) 유장 단백질을 함유한다. 콜라겐 합성을 증가시키기 위해, 비타민 E 및 C 성분은 특정 범위의 양으로 존재하고 비타민 C 성분은 비타민 E보다 적은 양으로 존재한다. 따라서, 상기 조성물을 노화 및 광노화(즉, 피부에서 콜라겐 합성이 감소하여 발생한 피부 손상)에 대한 치료 및 예방에 유용하다.

### 도면의 간략한 설명

도 1은 1) 유장 단백질('WP'), 2) 50 $\mu$ g/ml의 저농도 비타민 C('V-C 50'), 3) 100 $\mu$ g/ml의 고농도 비타민 C('V-C 100'), 4) 유장 단백질 및 50 $\mu$ g/ml의 저농도 비타민 C('WP/V-C 50'), 5) 유장 단백질 및 100 $\mu$ g/ml의 고농도 비타민 C('WP/V-C 100'), 6) 유장 단백질, 비타민 A 및 50 $\mu$ g/ml의 저농도 비타민 C('WP/V-C 50/V-A'), 7) 유장 단백질, 비타민 A 및 100 $\mu$ g/ml의 고농도 비타민 C('WP/V-C 100/V-A'), 8) 유장 단백질, 비타민 A, 50 $\mu$ g/ml의 저농도 비타민 C 및 500 $\mu$ g/ml의 저농도 비타민 E('WP/V-C 50/V-A/V-E 500'), 9) 유장 단백질, 비타민 A, 100 $\mu$ g/ml의 고농도 비타민 C 및 500 $\mu$ g/ml의 저농도 비타민 E('WP/V-C 100/V-A/V-E 500'), 10) 유장 단백질, 비타민 A, 50 $\mu$ g/ml의 저농도 비타민 C 및 1000 $\mu$ g/ml의 고농도 비타민 E('WP/V-C 50/V-A/V-E 1000'), 및 11) 유장 단백질, 비타민 A, 100 $\mu$ g/ml의 고농도 비타민 C 및 1000 $\mu$ g/ml의 고농도 비타민 E('WP/V-C 100/V-A/V-E 1000')의 존재에 대한 반응으로 콜라겐 합성의 X 증가 비율(배지를 대조군으로 사용)을 도시한다.

### 발명의 실세한 설명

비타민 C 및 E가 다른 필수 성분(즉, 유장 단백질 및 비타민 A)과 함께 특정 범위의 양으로 배합될 때, 놀랄정도로 콜라겐 생성의 증가 대한 비타민 C 및 E의 양 사이에 보비례 관계가 나타났다. 즉, 특정 범위 내에서 고농도의 비타민 E 및 저농도의 비타민 C를 사용할 경우나, 반대로 저농도의 비타민 E 및 고농도의 비타민 C를 사용할 경우 콜라겐 생성은 최대였다. 따라서, 본 발명 조성물의 콜라겐 합성의 향상 효과를

최대화하기 위한 비타민 C 및 E의 양은 상기 반비례 관계에 기초한다.

상기 언급한 바와 같이, 다양한 종의 클라겐 합성을 증가시키는 능력이 있다. 비타민 A, 비타민 E 뿐만 아니라 비타민 C를 활용하는 다양한 유형의 화합물을 대상으로 UV-유도 손상에 개선 효과가 있는지 측정하기 위해 시험을 수행하였다. 추가로 동물 대상의 연구 결과, 피부 손상 지역의 회복 능력을 비타민 A 또는 비타민 E를 이용한 클라겐 합성의 증가에 기여함을 알았고, 회복 지역의 클라겐 합성이 실제로 증가하는 것으로 보아 인간 대상의 연구 결과도 일치함을 알았다. 이는 그리피쓰(Griffiths) 등의 상기 문헌을 참조할 수 있다.

미국특허 제5,451,412호 및 제5,456,924호에 기재된 바와 같이, 식이요법 및 영양요법 목적으로 유장 단백질을 사용하는 것은 선택 기술에서 추가로 공지되어 있다. 예를 들면 미국특허 제4,223,018호에 개시된 바와 같이, 피부를 청결하고 피부의 비타민 및 단백질을 회복시키기 위해 유즙 단백질, 아스코르브산 및 비타민 A의 조성물을 육목용으로 사용하는 것이 공지되어 있다. 다양한 화합물을 그 자체 및(또는) 배합물로 사용하는 경우가 증가하고 있지만, 피부에서 클라겐 합성에 끼치는 그들의 집단 효과에 대한 이해가 여전히 부족하다.

유장 단백질과 함께 비타민 C, 비타민 E(비타민 C 및 비타민 E는 일정 범위의 양) 및 비타민 A의 배합물을 클라겐의 합성을 약 300% (동일한 양의 유장 단백질을 단독으로 사용하는 경우보다 클라겐 합성이 약 85% 증가, 도 1 (첨조)도 넘게 증가시키는 능력을 보여주었다. 본 발명의 첫 번째 성분은 유장 단백질이다. 유장 단백질, 또는 혈청 유즙(serum lactis)은 유유의 상층액에 존재하고, 유지방, 카세인 및 알부민을 제거했을 때 남아있는 부분이다. 유장 단백질은 구형미기 때문에, 상기 단백질은 수용성이 있고 변성되면 수분 함유 능력을 증가시킨다. 유장 단백질의 일차 분획은  $\beta$ -락토글로불린,  $\alpha$ -락트알부민, 소의 혈청 알부민(bovine serum albumin) 및 면역글로불린이다.  $\beta$ -락토글로불린의 군이 전체 유장 단백질의 절반가량을 차지한다.

본 발명에서, 바람직한 유장 단백질은 변성되고, 유리 아미노산, 카세인, 카세인-겔합 릴슘 및 인산염, 지방 및 지용성 비타민을 함유하지 않는 것이다. 유장 단백질은 우유를 치즈로 만드는 과정 뿐만 아니라, 국은 떼 및 농은 운도의 파스퇴르화 방법과 같은 파스퇴르화(pasteurization) 공정에서도 변성된다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 유장 단백질 성분들은 디비스코 인터내셔널 임크(Davisco International Inc., Le Sueur, Minnesota)사의 버사프로(Versapro)라는 상품명으로 상업적으로 제공되거나, 이와 유사한 성분들을 다른 상업적 원천으로부터 수득할 수 있다.

본 발명의 다른 성분은 상업적으로 입수 가능하거나 쉽게 제조할 수 있는 공지된 재료이다. 상기 성분은 클라겐 증가 유효량으로 사용된다. '클라겐 증가 유효량'이란 다른 필수 성분과 배합된 상태로 클라겐 생성을 200% 이상, 바람직하게는 250% 이상, 가장 바람직하게는 300% 이상 증가시킬 수 있는 양을 의미한다. 클라겐 증가 유효량은 성분 및 그의 효능에 따라 다르다. 나머지 성분은 본 발명의 조성물의 클라겐 합성 증가 효과를 강화시키는데 필수적이다.

첫 번째 추가성분은 비타민 A 및 그의 유도체이다. 본 명세서에서 비타민 A 또는 레티노이드란 피부에 사용하기 적합한 비타민 A(레티놀) 및 일의의 천연 또는 합성 유도체, 등족체 또는 유사체를 의미한다. 레티놀뿐만 아니라 레티노이드의 예는 레티노산(비타민 A 산), 레티날(비타민 A 일더하드), 및 레티노산 에스테르 또는 아미드(예: 레티닐 팔미테이트 또는 레티닐 아세테이트)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

다른 추가 성분은 비타민 E 또는 그의 등족체, 유사체 또는 유도체이다. 비타민 E의 주요 활성 성분은 토코페롤, 특히  $\alpha$ -토코페롤이지만, 일의의 비타민 E 또는 토코페롤 유도체를 사용할 수 있다. 유용한 유도체의 예로는 에스테르(토코페롤 아세테이트, 토코페롤 리플리에이트, 토코페롤 니코티네이트, 토코페롤 소르베이트 또는 토코페롤 속시네이트), 토코페롤의 폴리에틸렌 글리콜, 에테르(토코페레이트-5, 토코페레이트-10, 토코페레이트-12, 토코페레이트-18 또는 토코페레이트-50) 및 6-히드록시크로만 등족체(특히, 6-히드록시-2,5,7,8-데트리메틸 크로만-2-크로만-2-카르복실산으로서, 상업적으로 입수 가능한 Trolopx<sup>®</sup>-C 및 트로록실-0(아미노산)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다). 토코페롤 유도체는 토코페롤-시스테아민, 또는 화장품 또는 제약상 허용되는 그의 일정 수 있다. 토코페롤-시스테아민 화합물을 쉽게 입수 가능한 출발 물질을 사용하여 만들 수 있다. 혼합물에 하나 이상의 비타민 E 성분(예를 들면,  $\alpha$ -토코페롤 및 토코페롤-시스테아민을 포함하는 혼합물)을 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

세 번째 필수 추가 성분은 비타민 C 또는 그의 등족체, 유사체 또는 유도체이다. 사용 가능한 비타민 C의 유도체는 지방산의 아스코르빌 에스테르(아스코르빌 팔미테이트, 아스코르빌 디팔미테이트, 아스코르빌 디탈릴실리카트 및 아스코르빌 스테아레이트, 아스코르빌 리플리에이트, 아스코르빌 아세테이트), 및 글루 또는 글루 인산염(마그네슘, 나트륨 또는 칼륨 아스코르빌 인산염, 또는 마그네슘, 나트륨 또는 칼륨 아스코르베이트)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

다른 성분의 존재하에 비타민 E를 표준량의 두 배로 증가시켰을 때, 클라겐 합성이 예기치 않게 증가하였다는 예를 들면, 500 $\mu$ g/ml의 비타민 E를 활용하는 배합물은 클라겐 합성을 약 263% 증가시키는 반면, 1000 $\mu$ g/ml의 비타민 E를 활용하는 배합물은 클라겐 합성을 약 336% 증가시킨다. 약 1000 $\mu$ g/ml의 비타민 E, 약 100 $\mu$ g/ml의 비타민 C, 약 5 $\mu$ g/ml의 비타민 A 및 약 1000 $\mu$ g/ml의 유장 단백질 배합물을 사용한 경우의 증가율이 약 100 $\mu$ g/ml의 비타민 C를 단독으로 사용한 경우의 증가율(128% 증가)과 유사하다는 점에서, 본 발명에 따른 클라겐 합성의 증가는 특히 놀랄고, 이는 클라겐 합성을 증가시키는 것으로 공지된 모든 배합물이 활성을 상당량 증가시키지는 않음을 의미한다. 다른 성분이 포함된 배합물에서 비타민 C를 증가시키더라도 상기 환경에서 클라겐 합성이 증가되지 않았기 때문에, 본 발명에서와 같은 유장 단백질, 비타민 E, 비타민 A 및 비타민 C를 활용하는 배합물(비타민 C 및 비타민 E는 클라겐 합성을 증가시키는 일정 범위의 농도를 갖음)을 발견한 것은 놀라운 일이다.

따라서 본 발명의 한 실시양태에서, 비타민 E 성분은 약 800 $\mu$ g/ml 미만, 더 바람직하게는 약 500 $\mu$ g/ml 미만으로 존재하고, 비타민 C 성분은 약 20 내지 200 $\mu$ g/ml, 더 바람직하게는 약 50 내지 100 $\mu$ g/ml로 존재한다. 그러나, 비타민 C 성분은 비타민 E 성분보다 더 적은 양으로 존재한다. 본 발명의 다른 실시양태에

서, 비타민 C 성분은 약 20㎍/㎖ 내지 약 80㎍/㎖, 가장 바람직하게는 약 20 내지 50㎍/㎖의 농도로 존재하고, 비타민 E 성분은 500㎍/㎖이 넘게, 바람직하게는 800㎍/㎖이 넘게, 가장 바람직하게는 1000㎍/㎖이 넘게 존재한다.

유장 단백질은 본 발명의 조성을 내에 약 50 내지 약 10,000㎍/㎖의 농도, 바람직하게는 약 750 내지 5,000㎍/㎖의 농도, 가장 바람직하게는 약 1,000㎍/㎖의 농도로 존재한다. 통상, 비타민 A 성분은 약 1 내지 100㎍/㎖의 농도, 더 바람직하게는 약 2 내지 20㎍/㎖의 농도, 가장 바람직하게는 약 3.5 내지 5.0㎍/㎖의 농도로 존재한다.

유장 단백질을 활용하는 조성물은 화장품 및(또는) 제약상 허용되는 담체와 혼합될 수 있다. 화장품 또는 제약상 허용되는 담체란 용어는 약제 또는 화장품으로 사용하는 비허름을 의미하고, 살기 비허름은 의도한 표적이 활성 성분을 전달하며, 인간 또는 투여되는 유기체에 해를 끼치지 않을 것이다. 본 명세서에 사용된 '약제' 또는 '화장품'은 인간 및 동물에 대한 약제 및 화장품을 포함하는 것으로 이해된다. 유동한 담체로는 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부단-1,3-디올, 미소프로필 미리스테이트, 미소프로필 팔미테이트 또는 광유가 포함된다. 화장품용 또는 제약용 조성물의 제제화 방법 및 성분은 잘 공시되어 있고, 예를 들면 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition, A.R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pennsylvania, 1990)을 참조할 수 있다.

담체는 용액제, 클로로미드 분산제, 유제(수증유 또는 유증수 유제), 헌탁제, 크림, 로션, 젤, 포움, 무스, 스프레이, 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 피부에 국소투여하기 적합한 임의의 형태일 수 있다. 툴라겐 함성을 증가시키는 조성물은 피부에 국소투여하기에 편리한 임의의 형태로 제조할 수 있다. 살기 조성물은 유장 단백질, 비타민 A 성분, 비타민 E 성분 및 비타민 C 성분이 단독의 활성 성분인 치료 생물질일 수 있다.

본 발명의 조성물은 산화 방지제, 항균제, 진통제, 마취제, 좌창 방지제, 피부염 방지제, 소염제, 각질 증식 방지제, 피부 건조 방지제, 제한제, 건선 치료제, 피지 분비 방지제, 노화 방지제, 주름 방지제, 피부 마백제, 탈색제, 살처-치료제, 코르티코스테로이드, 추가의 탠닝제(tanning agent) 또는 호르몬을 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 초기의 유용한 활성 성분을 포함할 수도 있다. 제제에 살기 활성 성분의 혼입하는 것은 용해도 및(또는) 안정도에 의해 결정된다.

담체 및 풀수 성분 혼합률 뿐만 아니라 제제도 다른 성분을 포함할 수 있다. 추가의 성분은 수용성 칙색제(FD&C Blue #1), 오일-가용성 칙색제(D&C Green #6), 수용성 일광 차단제(옥틸 메톡시신나메이트), 미립자 일광 차단제(산화아연), 산화 방지제(BHT), 퀸레이트화제(이나트륨 EDTA), 유제 안정화제(카보머), 방부제(에틸 파라벤), 방향제(파ين), 향미료(소르비톨), 슬윤제(글리세린), 방수제(PVP/에미코센 공중합체), 수용성 필름 형성제(히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 오일-가용성 필름 형성제(수소화된 C-9 수지), 양이온성 중합체(클리쿼터늄-10), 음이온성 중합체(크산坦·고무) 및 비타민류 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

또한, 본 발명은 피부에 유효량의 유장 단백질-활유 조성을 도포하는, 피부에서 툴라겐 함성을 증가시키는 방법을 포함한다. 본 발명의 조성을 필요할 때에 투여할 수 있다. 예를 들면, 살기 조성물을 잠시간 햇빛에 노출되기 전에 피부에 도포하거나, 또는 살기 노출 중에 또는 노출 후에 투여할 수 있다. 그러나, 살기 조성물의 마찰을 수득하는 바람직한 방법은 혼합물을 포함하는 조성을 안전한 유효량으로 장기간에 걸쳐 국소투여하여, 툴라겐이 감소하는 부작용의 징후 또는 자연적으로 발생하거나 UV광 또는 다른 환경 요소(툴라겐의 분해를 유발할 수 있음)에의 노출로부터 발생하는 피부의 손상을 방지하거나, 또는 손상의 악화 또는 역으로 존재하는 손상을 방지하는 것이다. 예를 들면, 일주일에 약 1회 내지 하루에 약 4 내지 5회의 빈도로 국소투여, 바람직하게는 일주일에 약 3회 내지 하루에 약 3회의 빈도로 국소투여, 가장 바람직하게는 하루에 1회 내지 2회의 빈도로 국소투여하는 방법이 있다. 본 명세서의 '장기간'에 걸친 투여란, 국소투여의 기간이 사용자의 수명을 넘을 수도 있고, 바람직하게는 1개월에 1회 이상, 더 바람직하게는 약 3개월 내지 약 20년에 1회 이상, 더욱 바람직하게는 약 6개월 내지 약 10년에 1회 이상, 더 더욱 바람직하게는 약 1년 내지 약 5년에 1회 이상으로 광노화의 외적 신호를 치료 또는 예방하는 것이다. 당업계 속련자들은 사용된 치료 방법이 유독 사극에 대한 사용자의 노출 정도에 의존하여 나를 수 있음을 알 것이다. 즉, 장기간에 걸쳐 햇빛에 노출된 사람은 햇빛을 피해다니는 사람보다 더 자주 투여해야 유리하다.

다른 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 일광 차단제를 활성 성분과 혼합시킨다. 임의의 일광 차단제를 사용해도 무방하다. 조성을 유용한 일광 차단제는 티타늄 및 산화아연과 같은 무기 일광 차단제, 파라-아미노 벤조산(PABA) 및 그의 에스테르, 벤조페논, 페닐 또는 호모에틸 살리실레이트 및 신니메이트와 같은 무기 일광 차단제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 살기 조성을 위해서 일광 차단제는 살기 일광 차단제의 확립된 용도와 일치하게 선택한다.

또한, 본 발명의 유장 단백질-활유 조성을 릴스틱, 파운데이션, 콘실러(concealer), 브론저(bronzer), 및 아이섀도우 등과 같은 화장품일 수 있다. 본 발명의 유장 단백질-활유 조성물에는 다양한 임의의 성분이 포함될 수 있고, 대개에는 립밤제, 헤어, 헤이로, 보건제, 환화제, 방부제, 색소, 염료, 탈색제, 슬윤제, 충진제, 방수제, 필름 형성제, 비타민 뿐만 아니라 다른 부류의 재료(화장품용, 약제용, 의약용 또는 다른 원하는 용도로 사용가능한 재료)가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 통상의 예는 본 명세서에 참고문헌으로 포함되는 문헌(CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary 4th Edition, The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, Inc., 워싱턴 D.C., 1991)을 참조할 수 있다.

본 발명을 제한하지 않는 하기의 실시예에서, 추가로 본 발명에 대해 설명한다.

#### 실시예

##### 1. 유장 단백질-활유 조성을의 제조

유장 단백질은 일련의 단계를 거쳐 제조하였다. 우선, 치즈 제조시 부산물로서 유장을 제조하고, 이를 단리하였다. 살기 유장은 치즈 및 카세인의 미세한 조각 또는 입자를 제거하는 정화기를 사용하여 최초로

정제하였다. 추가의 정제 단계는 초여과(ultrafiltration)를 통해 탁토오스 및 다른 저분자량의 성분으로부터 유장을 분리하는 것이었다. 다음으로, 유장 단백질은 투석여과(diafiltration)에 의해 정제하였다. 정제된 물을 사용하여 탁토오스 및 무기물을 씻어내었다. 마지막으로, 유장 단백질은 낮은 온도에서 고속 분무 건조기로 건조하였다. 그 결과로 생성된 유장 단백질은 건조된 백색의 미세 분말이었다.

증가된 클라겐 합성의 증가적 효과를 얻기 위한 생성물로서의 바람직한 사용에 기초하여 선택된 적합한 제제에 비타민 A, C 및 E를 본 발명에 따른 양으로 가하였다.

## 2. 유장 단백질과 비타민 A, E 및 C의 클라겐 합성 활성도

클라겐 합성의 증가제로서의 개개 유장 단백질 및 비타민 C의 효과, 및 유장 단백질, 비타민 A, E 및 C의 다양한 배합 효과를 조사하는 실험을 수행하였다. 그 결과는 도 1에 도시하였고, 이에 상응하는 클라겐 합성의 증가 비율을 나타내는 숫자 데이터는 하기 표 1에 제시하였다. 표에서, WP는 유장 단백질이고, V-C는 비타민 C이고, V-E는 비타민 E이며, V-A는 비타민 A이다. 각 활성 요소 뒤에 기재된 숫자는 활성 요소의 양을 나타내는데, 그 단위는  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다. 비타민 A가 없으면, 비타민 C의 양을 변화시키더라도 클라겐 합성에 거의 영향이 없었다. 이는 비타민 C를 단독으로 사용하는 경우 및 비타민 C를 유장 단백질과 배합하여 사용하는 경우 모두에서도 마찬가지였다(하기의 표 1에서, 시료 2) V-C 50, 3) V-C 100, 4) WP/V-C 50 및 5) WP/V-C 100 참조).

[표 1]

시료	증가율 (%)
1) WP	85.46
2) V-C 50	121.81
3) V-C 100	128.00
4) WP/V-C 50	166.32
5) WP/V-C 100	170.87
6) WP/V-C 50/V-A	127.37
7) WP/V-C 100/V-A	208.99
8) WP/V-C 50/V-A/V-E 500	262.58
9) WP/V-C 100/V-A/V-E 500	277.14
10) WP/V-C 50/V-A/V-E 1000	336.39
11) WP/V-C 100/V-A/V-E 1000	131.60

단독으로 사용하거나 유장 단백질과 배합하여 사용한 비타민 C의 농도를 두 배로 증가시키더라도 생성되는 클라겐의 양에는 거의 영향이 없었기 때문에, 비타민 A, 비타민 C 및 유장 단백질의 배합률 및 고농도의 비타민 E에서 저농도의 비타민 E에서보다 더 높은 클라겐 합성을 나타난 결과는 놀랄고도 예상하지 못한 것이다. 본 발명에서 가장 놀라운 것은, 고농도의 비타민 E( $1000\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 및 다른 성분의 존재하에 비타민 C의 양을  $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서  $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 배가하였을 때, 클라겐의 합성이 감소(336%에서 132%)한다는 것이다.

클라겐 합성의 증가제로서, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E 및 유장 단백질의 배합 효과를 조사하기 위한 연구를 수행하였다. 세 가지 인자(비타민 A, 비타민 C, 비타민 E)를 저농도 및 고농도에서 2<sup>3</sup> 계승으로 고안하여 실험하였다. 비타민 A의 경우 고농도는  $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 저농도는 없는 상태였고, 비타민 C의 경우 고농도는  $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 저농도는  $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, 비타민 E의 경우 고농도는  $1,000\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고 저농도는  $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 유장 단백질은  $1,000\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 양으로 일정한 조건을 유지하였다.

각각의 처리 조합을 3배수로 실험하였다. 모든 결과는 골지된 통계 분석 방법을 이용하여 연구하였다. 상기 고안된 실험의 결과 분석으로, 비타민 C 및 비타민 E가 주로 영향을 주는 인자이고, 이들은 비타민 A 및 유장 단백질의 존재하에 상호작용함을 알 수 있었다. 비타민 A 및 유장 단백질의 존재하에, 비타민 E 및 비타민 C는 특정 범위 내에서 클라겐 합성 증가제로서 서로 반대되는 효과를 나타내었다.

### (57) 청구의 분류

#### 청구항 1

클라겐 합성 증가 유효물의 유장 단백질, 레티노이드, 비타민 E 또는 그의 유도체 및 아스코르브산 또는 그의 유도체를 포함하며, 비타민 E를 약  $800\mu\text{g}/\text{ml}$  미만으로, 아스코르브산을 약  $20\mu\text{g}/\text{ml}$  내지 약  $200\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 상기 비타민 E보다 적은 양으로 포함하는 국소투여용 조성물.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 유장 단백질이 약  $50\mu\text{g}/\text{ml}$  내지 약  $10,000\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 양으로 존재하는 조성물.

#### 청구항 3

제 2항에 있어서, 유장 단백질이 약  $750\mu\text{g}/\text{ml}$  내지 약  $5,000\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 레티노이드가 비타민 A인 조성을.

청구항 5

제4항에 있어서, 레티노이드가 약  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 양으로 존재하는 조성을.

청구항 6

약  $800\mu\text{g}/\text{mL}$  미만의 비타민 E 또는 그의 유도체, 약  $20\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $200\mu\text{g}/\text{mL}$  미만의 유장 단백질, 및 약  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 레티노이드를 포함하는, 클라겐의 합성을 증가시키는 국소투여용 조성을.

청구항 7

클라겐 합성 증가 유효량의 유장 단백질, 레티노이드, 비타민 E 또는 그의 유도체 및 아스코르브산 또는 그의 유도체를 포함하며, 비타민 E를 약  $500\mu\text{g}/\text{mL}$  가 초과하는 양으로, 아스코르브산을 약  $20\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $80\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 양으로 포함하는 국소투여용 조성을.

청구항 8

제7항에 있어서, 유장 단백질이 약  $50\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $10,000\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 양으로 존재하는 조성을.

청구항 9

제9항에 있어서, 유장 단백질이 약  $750\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $5,000\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 양으로 존재하는 조성을.

청구항 10

제10항에 있어서, 레티노이드가 비타민 A인 조성을.

청구항 11

제10항에 있어서, 레티노이드가 약  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 양으로 존재하는 조성을.

청구항 12

약  $800\mu\text{g}/\text{mL}$ 을 초과하는 양의 비타민 E 또는 그의 유도체, 약  $20\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 아스코르브산 또는 그의 유도체, 약  $750\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $5,000\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 유장 단백질, 및 약  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 레티노이드를 포함하는 국소투여용 조성을.

청구항 13

약  $300\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $800\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 비타민 E 또는 그의 유도체, 약  $80\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 아스코르브산 또는 그의 유도체, 약  $750\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $5,000\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 유장 단백질, 및 약  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 레티노이드를 포함하는, 클라겐의 합성을 증가시키는 국소투여용 조성을.

청구항 14

약  $800\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $1200\mu\text{g}/\text{mL}$ 의, 비타민 E 또는 그의 유도체, 약  $20\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $80\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 아스코르브산 또는 그의 유도체, 약  $750\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $5,000\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 유장 단백질, 및 약  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 레티노이드를 포함하는, 클라겐의 합성을 증가시키는 국소투여용 조성을.

청구항 15

클라겐 합성 증가 유효량의 유장 단백질, 비타민 A, 비타민 E 또는 그의 유도체 및 비타민 C 또는 그의 유도체를 포함하며, 비타민 C를 약  $20\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $80\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 양으로, 비타민 E를 약  $500\mu\text{g}/\text{mL}$  가 초과하는 양으로 포함하는 국소투여용 조성을 피부에 도포하는 것을 포함하는, 피부에서 클라겐 합성의 증가 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 조성을이 약  $50\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $5,000\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 유장 단백질을 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 조성을이 약  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 비타민 A를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

클라겐 합성 증가 유효량의 유장 단백질, 비타민 A, 비타민 E 또는 그의 유도체 및 비타민 C 또는 그의 유도체를 포함하며, 비타민 C를 약  $20\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 양으로, 비타민 E를 약  $800\mu\text{g}/\text{mL}$  미만의 양으로 포함하는 국소투여용 조성을을 피부에 도포하는 것을 포함하는, 피부에서 클라겐 합성의 증가 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 조성을이 약  $50\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $5,000\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 유장 단백질을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제 18항에 있어서, 조성물이 약 1㎍/㎖ 내지 약 100㎍/㎖의 비타민 A를 포함하는 것인 방법.

### 첨구항 21

콜라겐 합성 증가 유효성의 제 1항의 조성물을 피부에 도포하는 것을 포함하는, 피부에서 콜라겐 합성의 증가 방법.

도면

도면 1

